

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Triapin 5 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de felodipino y 5 mg de ramipril.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 51,5 mg de lactosa anhidra.

Cada comprimido contiene 5,00 mg de hidroxistearato de macroglicérol (aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Los comprimidos de Triapin 5 mg/5 mg son redondos (diámetro aprox de 9 mm), marrón rojizo, biconvexos y grabados por una cara con  $\frac{H}{OE}$  y con 5 marcado por la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Triapin, combinación a dosis fija, está indicado en pacientes en los que no se controle adecuadamente la tensión arterial sólo con felodipino o sólo con ramipril.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

*Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:*

Un comprimido de Triapin 5 mg/5 mg una vez al día.

La dosis máxima es de un comprimido de Triapin 5 mg/5mg una vez al día.

##### Poblaciones especiales

*Uso en pacientes con la función hepática alterada:*

Ver secciones 4.3 y 4.4.

*Uso en pacientes con deterioro de la función renal o pacientes bajo tratamiento con diuréticos:*

Ver secciones 4.3 y 4.4.

Puede recomendarse el ajuste individual de la dosis con los componentes y cuando se considere clínicamente apropiado, cambiar directamente de monoterapia a combinación fija.

### *Población pediátrica:*

No está recomendado el uso de Triapin en niños debido a la ausencia de datos.

### Forma de administración

Los comprimidos de Triapin deben tragarse enteros con la ayuda de una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos no deben ser divididos, triturados, ni masticados.

El comprimido puede administrarse sin comida o tras una comida ligera baja en grasas y en hidratos de carbono.

## **4.3 Contraindicaciones**

- hipersensibilidad a felodipino (u otras dihidropiridinas), a ramipril, a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- antecedentes de angioedema.
- uso concomitante con tratamiento de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- condiciones hemodinámicas inestables: shock cardiovascular, insuficiencia cardiaca no tratada, infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular.
- obstrucción cardiaca valvular hemodinámicamente significativa.
- obstrucción dinámica del flujo cardiaco.
- bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- deterioro grave de la función hepática.
- deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.
- embarazo.
- lactancia.

El uso concomitante de Triapin con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### *Angioedema*

En caso de aparición de un angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, será preciso interrumpir el tratamiento de forma inmediata. El angioedema puede afectar a la lengua, la glotis o la laringe (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) y, en ese caso, puede ser necesario tomar medidas de emergencia.

El angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe ha sido notificado en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Deberá establecerse un tratamiento de emergencia que incluya, aunque no se limite necesariamente a, una solución de adrenalina subcutánea inmediata 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) o una administración intravenosa lenta de adrenalina 1 mg/ml (observar las instrucciones para la dilución) con control del ECG y de la presión arterial. El paciente debe ser hospitalizado y mantenido en observación un mínimo de 12 a 24 horas y no debe ser dado de alta hasta la completa resolución de los síntomas.

Se ha descrito la aparición de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos, no había antecedentes de angioedema facial y los niveles de esterasa C1 eran normales. El angioedema se

diagnosticó mediante procedimientos que incluyeron ecografía o tomografía axial computerizada de abdomen, o bien mediante cirugía y los síntomas se resolvieron después de interrumpir el tratamiento con los inhibidores de la ECA. El angioedema intestinal debería estar incluido en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Se ha notificado una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con inhibidores de la ECA en comparación con pacientes de raza no negra.

Este riesgo de angioedema puede incrementarse en pacientes con tratamientos concomitantes que podrían causar angioedema como inhibidores de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero) (p.ej. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptina o inhibidores de neprilisina NEP (como racecadotril). La combinación de ramipril con sacubitrilo/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.5).

#### *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### *Función renal*

Debe controlarse la función renal, particularmente en las semanas iniciales del tratamiento con inhibidores de la ECA. Debe tenerse precaución en pacientes con activación del sistema renina-angiotensina.

Pacientes con deterioro de leve a moderado de la función renal (aclaramiento de creatinina 20-60 ml/min) y pacientes que ya están en tratamiento con diuréticos: para la posología ver los respectivos monofármacos.

#### *Control de electrolitos: Hiperpotasemia*

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo ramipril. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen: insuficiencia renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus no controlada, o uso de sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio u otros principios activos que incrementan el potasio (p.ej. heparina, trimetoprim y en combinación de dosis fija con sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporina); u otra condición como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica. Si se considera conveniente el uso concomitante de los fármacos anteriormente indicados, se recomienda controlar regularmente los niveles séricos de potasio (ver sección 4.5).

#### *Control de electrolitos: Hiponatremia*

En algunos pacientes tratados con ramipril, se ha observado síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) e hiponatremia posterior. Se recomienda monitorizar regularmente los niveles de sodio en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

### *Proteinuria*

Puede ocurrir particularmente en pacientes con deterioro de la función renal existente o con dosis relativamente altas de inhibidores de la ECA.

### *Hipertensión renovascular/estenosis arterial renal*

Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando pacientes con hipertensión renovascular y estenosis arterial renal bilateral preexistente o estenosis arterial en casos de riñón único, son tratados con inhibidores de la ECA. Puede producirse una disminución de la función renal con solo cambios menores de la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis arterial renal unilateral.

No existe experiencia referente a la administración de Triapin en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal.

### *Insuficiencia hepática*

Raramente, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa a una necrosis hepática fulminante y (a veces) a muerte. No se entiende el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y que desarrollan ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deben interrumpir el tratamiento del inhibidor de la ECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

### *Pacientes con deterioro de leve a moderado de la función hepática*

Para la posología ver los respectivos monofármacos.

### *Cirugía/Anestesia*

Puede aparecer hipotensión en pacientes bajo cirugía mayor o durante el tratamiento con agentes anestésicos, de los que se conoce que disminuyen la presión arterial. En el caso de aparecer hipotensión, se puede corregir por expansión de volumen.

### *Estenosis aórtica/cardiomiopatía hipertrófica*

Los inhibidores de la ECA deben utilizarse con precaución en pacientes con impedimento hemodinámicamente relevante del ventrículo izquierdo o de su flujo de salida (p.ej. estenosis de la válvula aórtica o mitral, cardiomiopatía obstructiva). La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.

### *Hipotensión sintomática*

En algunos pacientes, puede observarse hipotensión sintomática tras la dosis inicial, principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca (con o sin insuficiencia renal) tratados con altas dosis de diuréticos del asa, en hiponatremia o en casos de función renal reducida. Por ello, Triapin debe ser administrado solamente a dichos pacientes tras una especial valoración y tras haber ajustado cuidadosamente las dosis de cada uno de los componentes individualmente. Solamente debe administrarse Triapin si el paciente presenta unas condiciones circulatorias estables (ver sección 4.3). En pacientes hipertensos sin insuficiencia cardíaca y renal, puede producirse hipotensión especialmente en pacientes con volumen sanguíneo reducido a causa del tratamiento con diuréticos, restricción salina, diarrea o vómitos.

Los pacientes para los que una reducción pronunciada no deseada de la tensión arterial suponga un riesgo particular (p.ej. pacientes con insuficiencia coronaria o cerebrovascular) deben ser tratados con ramipril y felodipino mediante la combinación libre de los dos fármacos. Si se alcanza un control satisfactorio y estable de la tensión arterial con las dosis de ramipril y felodipino incluidas en Triapin, el paciente puede

pasar a ser tratado con esta asociación. En algunos casos, felodipino puede causar hipotensión con taquicardia, que puede causar un agravamiento de la angina de pecho.

#### *Neutropenia/Agranulocitosis*

Triapin puede causar agranulocitosis y neutropenia. Estos efectos no deseados han sido también descritos con otros inhibidores de la ECA, raramente en pacientes que no presentan complicaciones aunque con mayor frecuencia en pacientes con cierto grado de deterioro renal, especialmente si va asociado a colagenosis vascular (p.ej. lupus eritematoso sistémico, esclerodermia) y al tratamiento con agentes inmunosupresores. Se deberá considerar el control del recuento de leucocitos en aquellos pacientes que presenten colagenosis vascular, especialmente si la enfermedad está asociada a deterioro de la función renal. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la interrupción del tratamiento con el inhibidor de la ECA. En caso de presentar síntomas como fiebre, hinchazón de los nódulos linfáticos y/o inflamación de garganta durante el tratamiento con Triapin, deberá consultarse con el médico y realizar inmediatamente un análisis de leucocitos.

#### *Tos*

Durante el tratamiento con los inhibidores de la ECA puede aparecer tos seca que desaparece al finalizar el tratamiento.

#### *Tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y antidiabéticos*

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulina y antidiabéticos orales) puede conducir a un aumento del efecto hipoglucémico con riesgo de hipoglucemia. Este efecto puede ser más pronunciado al comienzo del tratamiento y en pacientes con la función renal deteriorada.

Felodipino se metaboliza por el CYP3A4. Por tanto, debe evitarse la combinación con medicamentos que son potentes inhibidores o inductores del CYP3A4. Por la misma razón, debe evitarse la toma conjunta con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

#### *Litio*

No se recomienda la combinación de litio y los inhibidores de la ECA (ver sección 4.5).

#### *Aféresis-LLD*

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tratamientos extracorpóreos que permitan un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, ya que pueden conducir a reacciones anafilactoides graves. Estos tratamientos extracorpóreos incluyen diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de flujo alto (p.ej. poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano.

#### *Terapia de desensibilización*

Incremento de la probabilidad y mayor gravedad de reacciones anafilácticas y anafilactoides a veneno de insecto (p.ej. abeja y avispa) como con otros inhibidores de la ECA.

#### *Embarazo*

Las pacientes que están planeando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en embarazo. Cuando se confirma un embarazo debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y cuando sea apropiado, se debe comenzar el tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### *Diferencias étnicas*

Como con otros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ramipril es aparentemente menos eficaz en reducir la tensión arterial en personas de raza negra que en personas de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de estados con niveles bajos de renina en la población negra hipertensa.

*Niños, pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min y pacientes sometidos a diálisis*

No se dispone de experiencia. No debe administrarse Triapin a estos grupos de pacientes.

### *Aumento gingival*

Se ha notificado el aumento gingival leve en pacientes que están tomando felodipino con gingivitis/periodontitis pronunciada. Este aumento se puede evitar o revertir con una higiene dental cuidadosa.

### *Lactosa*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### *Hidroxiestearato de macroglicerol*

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene hidroxiestearato de macroglicerol (aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno).

### *Contenido en Sodio*

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los datos de los estudios clínicos han mostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

### *Asociaciones contraindicadas*

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con ramipril no debe iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de sacubitrilo/valsartán. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de Triapin.

### *Asociaciones no recomendadas*

Felodipino es un sustrato CYP3A4. Los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A4 tienen una gran influencia en las concentraciones plasmáticas de felodipino.

Medicamentos que incrementan el metabolismo de felodipino a través de la inducción del citocromo P450 3A4 incluidos carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y rifampicina así como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Durante la administración concomitante de felodipino con carbamazepina,

fenitoína, fenobarbital, el AUC se redujo un 93 % y la Cmax un 82 %. Con la hierba de San Juan se espera un efecto similar. Debe evitarse la combinación con inductores del CYP3A4.

Entre los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, se incluyen los antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, telitromicina e inhibidores de la VIH proteasa. Durante la administración concomitante de felodipino con itraconazol, la Cmax aumentó 8 veces y el AUC seis veces. Durante la administración concomitante de felodipino con eritromicina, la Cmax y el AUC aumentaron aproximadamente 2,5 veces. Debe evitarse la combinación con inhibidores potentes del CYP3A4.

El zumo de pomelo inhibe al citocromo P450 3A4. La administración concomitante de felodipino y zumo de pomelo aumentó la Cmax de felodipino y el AUC en aproximadamente dos veces. Debe evitarse dicha combinación.

#### *Se recomienda precaución con el uso concomitante*

##### Litio

Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, causando toxicidad por litio. Por esta razón, deberán controlarse los niveles de litio.

Agentes antihipertensivos y otras sustancias con efecto reductor de la tensión arterial (p.ej. nitratos, antipsicóticos, narcóticos, anestésicos)

Cabe esperar una potenciación del efecto antihipertensivo de Triapin.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden modificar el hemograma: Mayor probabilidad de reacciones hematológicas.

##### Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Cabe esperar una atenuación del efecto de ramipril. Asimismo, la administración concomitante de inhibidores de la ECA y dichos medicamentos puede conllevar un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico.

##### Vasopresores simpatomiméticos

Pueden reducir el efecto antihipertensivo de Triapin. Se recomienda un control particularmente estricto de la presión arterial.

##### Inhibidores de mTOR o vildagliptina

Es posible que se produzca un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes como inhibidores de mTOR (p.ej., temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Se debe actuar con precaución al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Inhibidores de Neprilisina (NEP) Se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores NEP (como racecadotril y sacubitrilo/valsartán) (ver sección 4.4).

##### Sacubitrilo/valsartán

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema.

Insulinas, metformina, sulfonilureas

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y agentes antidiabéticos puede causar un efecto hipoglucemiante pronunciado, con riesgo de hipoglucemia. Este efecto es más pronunciado al principio del tratamiento.

Teofilina

La administración concomitante de felodipino y teofilina oral reduce la absorción de teofilina en, aproximadamente, un 20%. Ello tiene, probablemente, una importancia clínica menor.

Tacrolimus

Felodipino puede provocar el aumento de la concentración de tacrolimus. Cuando se utilizan conjuntamente debe controlarse la concentración sérica de tacrolimus y si es necesario, ajustar la dosis de tacrolimus.

Medicamentos que producen hiperpotasemia

Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que producen hiperpotasemia (p.ej. trimetoprim y en combinación de dosis fija con sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporina). Puede aparecer hiperpotasemia, por lo tanto, se requiere estricta monitorización del potasio sérico (ver sección 4.4).

Sal

Un aumento de la ingesta de sal en la dieta puede atenuar el efecto antihipertensivo de Triapin.

Alcohol

Aumenta la vasodilatación. El efecto antihipertensivo de Triapin puede aumentar.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Triapin está contraindicado (ver sección 4.3) durante el embarazo.

Los antagonistas del calcio pueden inhibir las contracciones del útero durante el parto. No existen evidencias concluyentes de prolongación del parto en embarazo a término. Puede producirse riesgo de hipoxia fetal si la madre presenta hipotensión y se reduce la perfusión del útero debido a la redistribución del flujo sanguíneo por vasodilatación periférica. En experimentos en animales, los antagonistas del calcio han causado efectos embriotóxicos y/o teratogénicos, manifestados especialmente como malformaciones esqueléticas distales en diversas especies.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con ramipril en humanos. Los inhibidores de la ECA atraviesan la barrera placentaria y pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando son administrados a mujeres embarazadas. Cuando se confirma un embarazo debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y cuando sea apropiado se debe comenzar el tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a tratamientos con inhibidores de la ECA/Antagonistas del Receptor Angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestre de embarazo inducen toxicidad fetal humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia). (Ver también sección 5.3). Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar una



ecografía de la función renal y el cráneo. A los recién nacidos de madres que han tomado inhibidores de la ECA debe controlarse estrechamente la hipotensión, oliguria e hipercalcemia (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Lactancia

En animales, el ramipril es excretado en la leche. No se dispone de información referente a la excreción de ramipril en la leche materna humana. El felodipino se excreta en la leche materna humana.

Durante el tratamiento con Triapin no se debe proceder a la lactancia (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

No hay datos disponibles relativos a la fertilidad de los pacientes hombres y mujeres (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Algunos efectos indeseados (p.ej. algunos síntomas debidos a la disminución de la tensión arterial como mareo) pueden ir acompañados de deterioro de la capacidad de concentración y reacción. Ello puede constituir un riesgo en situaciones en las que dichas capacidades son de especial importancia como p.ej. conducir un vehículo o utilizar maquinaria.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las frecuencias utilizadas en las tablas a lo largo de esta sección son:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $1 < 10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Pueden producirse las siguientes reacciones adversas en relación con el tratamiento con felodipino**

<b>Frecuencias/ Sistema de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					Reacciones de hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>					Hiperglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				Impotencia/ disfunción sexual	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	Mareo, parestesia	Síncope	
<i>Trastornos cardiacos</i>			Taquicardia, palpitaciones		
<i>Trastornos vasculares</i>		Rubor	Hipotensión		Vasculitis leucocitoclástica
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Náusea, dolor abdominal	Vómitos	Hiperplasia gingival, gingivitis
<i>Trastornos</i>					Incremento de enzimas

<i>hepatobiliares</i>					hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Rash, prurito	Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad, angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				Artralgia, mialgia	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					Polaquiuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Edema periférico		Fatiga		Fiebre

**Pueden producirse las siguientes reacciones adversas en relación con el tratamiento con ramipril**

<b>Frecuencias/ Sistema de órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Eosinofilia	Disminución en el recuento de leucocitos (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución en el recuento de eritrocitos, disminución de los niveles de hemoglobina disminución en el recuento de plaquetas		Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de los anticuerpos antinucleares
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del potasio en sangre	Anorexia, pérdida del apetito			Disminución del sodio en sangre
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Humor depresivo, ansiedad, nerviosismo,	Confusión		Trastorno de la atención

		inquietud, alteraciones del sueño incluyendo somnolencia			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, mareo	Vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia	Temblor, trastorno del equilibrio		Isquemia cerebral incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio, funciones psicomotoras deterioradas, sensación de quemazón, parosmia
<i>Trastornos oculares</i>		Trastornos visuales incluido visión borrosa	Conjuntivitis		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Trastornos de audición, tinnitus		
<i>Trastornos cardiacos</i>		Isquemia miocárdica incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico			
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión, disminución de la presión sanguínea ortostática, síncope	Rubor	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis		Fenómeno de Raynaud
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos irritativa no productiva (que produce cosquilleo), bronquitis, sinusitis, disnea	Broncoespasmo incluyendo el empeoramiento del asma, congestión nasal			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Inflamación gastrointestinal, trastornos	Pancreatitis (se han notificado casos con	Glositis		Estomatitis aftosa

	digestivos, malestar abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos	resultado mortal con inhibidores ECA muy excepcionalmente), aumento de enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado, dolor en la zona abdominal superior incluido gastritis, estreñimiento, sequedad de boca			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Incremento de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada	Ictericia colestática, daño hepatocelular		Insuficiencia hepática aguda, hepatitis colestática o citolítica (de forma muy excepcional se ha dado un desenlace mortal)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Rash en particular rash maculopapular	Angioedema: muy excepcionalmente la obstrucción de las vías aéreas resultante del angioedema puede tener un resultado mortal, prurito, hiperhidrosis	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis	Reacción de fotosensibilización	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, agravamiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema penfingoide o liquenoide o enantema, alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Espasmos musculares, mialgia	Artralgia			
<i>Trastornos endocrinos</i>					Síndrome de secreción inadecuada de hormona

					antidiurética (SIADH)
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Alteración renal incluido fallo renal agudo, aumento de la producción de orina, empeoramiento de proteinuria preexistente, aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Impotencia eréctil transitoria, disminución de la libido			Ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor en el pecho, fatiga	Pirexia	Astenia		

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

##### **Síntomas**

Una sobredosis puede causar vasodilatación periférica excesiva con marcada hipotensión, bradicardia, shock, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal.

##### **Tratamiento**

Desintoxicación inicial mediante, p.ej., lavado gástrico, administración de adsorbentes y/o sulfato sódico (si es posible en los primeros 30 minutos). En caso de hipotensión debe considerarse la administración de simpatomiméticos  $\alpha_1$ -adrenérgicos y angiotensina II, además de la reposición del volumen y de sales. En caso de bradicardia o reacciones vagues importantes se tratarán mediante administración de atropina.

No se dispone de experiencia referente a la eficacia de la diuresis forzada, la alteración del pH urinario, la hemofiltración o la diálisis en la aceleración de la eliminación de ramiprilo o ramiprilato. Si, no obstante, se considera adecuada la diálisis o la hemofiltración, ver sección 4.4.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antihipertensivos. Código ATC: C09 B B05

El antagonista del calcio felodipino y el inhibidor de la ECA ramipril reducen la presión arterial mediante vasodilatación periférica. Los antagonistas del calcio causan una dilatación arterial, mientras que los inhibidores de la ECA causan una dilatación arterial y venosa. La vasodilatación y, por tanto, la reducción de la tensión arterial pueden conducir a la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina. La inhibición de la ECA conduce a un descenso de la angiotensina II en plasma. El inicio del efecto antihipertensivo de una dosis única de Triapin es de 1-2 horas. El máximo efecto antihipertensivo ocurre a las 2-4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La reducción de la tensión arterial se mantiene durante el intervalo de dosis de 24 horas. No se dispone de datos relativos a la morbilidad y mortalidad.

*Felodipino* es un antagonista del calcio vascular selectivo, que reduce la presión arterial disminuyendo la resistencia vascular periférica mediante una acción de relajación directa sobre la musculatura lisa vascular. Debido a su selectividad por la musculatura lisa de las arteriolas, felodipino, en dosis terapéuticas, no tiene un efecto directo sobre la contractilidad o la conducción cardíacas. Felodipino reduce la resistencia vascular renal. No modifica la tasa de filtración glomerular normal. Puede aumentar la filtración glomerular en pacientes con deterioro de la función renal. Felodipino posee efecto natriurético/diurético moderado, no produciendo retención de fluidos.

*Ramipril* es un profármaco que se hidroliza dando el metabolito activo ramiprilato, un potente inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina) de acción prolongada. En plasma y tejidos, la ECA cataliza la conversión de la angiotensina I formándose la angiotensina II, de acción vasoconstrictora, y también causando el desdoblamiento del vasodilatador bradiquinina. La vasodilatación inducida por el inhibidor de la ECA causa una reducción de la precarga y postcarga. Como la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato causa una reducción de la secreción de aldosterona. El ramipril redujo la resistencia arterial periférica sin cambios importantes del flujo plasmático renal o de la tasa de filtración glomerular. En pacientes hipertensos, ramipril causa una reducción de la tensión arterial supina y en bipedestación sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca.

#### *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Características generales de los principios activos

#### *Felodipino de liberación sostenida*

La biodisponibilidad es, aproximadamente, del 15% y no está influida por la ingesta concomitante de alimentos. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 3-5 horas. La unión a proteínas plasmáticas es superior al 99%. El volumen de distribución en la fase estacionaria es de 10 l/Kg. La vida media de felodipino en la fase de eliminación es, aproximadamente, de 25 horas y el estado estacionario se alcanza a los 5 días. No existe riesgo de acumulación en el tratamiento a largo plazo. La media del aclaramiento es de 1200 ml/min. El menor aclaramiento en pacientes de edad avanzada ocasiona mayores concentraciones plasmáticas de felodipino. No obstante, la edad explica solo parcialmente la variación interindividual de la concentración plasmática. Felodipino es metabolizado en el hígado y todos los metabolitos identificados carecen de propiedades vasodilatadoras. Alrededor del 70% de la dosis administrada es excretada en forma de metabolitos por la orina y alrededor del 10% con las heces. Menos del 0,5% de la dosis es excretada inalterada en orina. El deterioro de la función renal no influye sobre la concentración plasmática de felodipino.

#### *Ramipril*

Los parámetros farmacocinéticos del ramiprilato se han calculado tras la administración intravenosa de ramipril. Ramipril es metabolizado en el hígado y, además del metabolito activo ramiprilato, se han identificado metabolitos farmacológicamente inactivos. La formación del ramiprilato activo puede verse reducida en pacientes con deterioro de la función hepática. Los metabolitos son excretados principalmente por vía renal. La biodisponibilidad del ramiprilato es, aproximadamente, del 28% tras la administración oral de ramipril. Tras la administración intravenosa de 2,5 mg de ramipril, aproximadamente, el 53% de la dosis se convierte a ramiprilato. La concentración sérica máxima de ramiprilato se alcanza a las 2-4 horas. La ingesta concomitante de alimentos no influye sobre la absorción y biodisponibilidad. La unión a proteínas del ramiprilato es, aproximadamente, del 55%. El volumen de distribución es, aproximadamente, de 500 litros. La vida media efectiva, tras la administración repetida diaria de 5 a 10 mg es de 13-17 horas. El estado estacionario se alcanza tras, aproximadamente, 4 días. El aclaramiento renal es de 70-100 ml/min y el aclaramiento total es, aproximadamente, 380 ml/min. El deterioro de la función renal retrasa la eliminación de ramiprilato y reduce la excreción por orina.

### *Características de la asociación*

En Triapin, no se altera esencialmente la farmacocinética de ramipril, ramiprilato y felodipino en comparación con los monofármacos, es decir con los comprimidos de liberación sostenida de felodipino y los comprimidos de ramipril. Felodipino no influye sobre la inhibición de la ECA causada por el ramiprilato. Así, los comprimidos de la asociación a dosis fija se consideran bioequivalentes a la combinación libre de los dos fármacos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados con la asociación en ratas y monos no han demostrado efectos sinérgicos.

Según estudios convencionales de genotoxicidad y carcinogenicidad, los datos no-clínicos de felodipino y ramipril no revelan un peligro especial para el hombre

### *Toxicidad de la reproducción*

*Felodipino:* En estudios de fertilidad y reproducción general realizados en ratas, se observó un aumento de la duración del parto, causando parto dificultoso/aumento de muertes fetales y postnatales tempranas. Estudios de toxicidad de la reproducción en conejos pusieron de manifiesto un aumento reversible del tamaño de las glándulas mamarias de los adultos y anomalías digitales en los fetos, ambos dosis-dependientes.

*Ramipril:* Estudios en ratas, conejos y monos no revelaron propiedades teratogénicas. Dosis diarias durante el embarazo y la lactancia en ratas produjeron una dilatación de la pelvis renal irreversible en la descendencia.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Hiprolosa  
Hipromelosa  
Óxidos de hierro (E172)  
Lactosa anhidra  
Macrogol 6000  
Macrogol glicerol hidroxistearato  
Almidón de maíz  
Parafina  
Propil galato  
Silicato aluminico sódico  
Estearil fumarato sódico  
Dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.



### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster PVC/PVDC: 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 98 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna en especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

sanofi-aventis, S.A.

C/Josep Pla, 2

08019 Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

62760

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27 octubre 1999

Fecha de última revalidación: 19 septiembre 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2021